

Mestrado Integrado em Medicina
- Artigo de Revisão Bibliográfica -

**AVANÇOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL POLIQUÍSTICA
AUTOSSÓMICA DOMINANTE**

Ana Catarina Tavares Osório

Orientador: Dra. Josefina Santos Lascasas

Porto, 2015

Avanços no Tratamento da Doença Renal Poliquística Autossómica Dominante

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

- Artigo de Revisão Bibliográfica -

Orientador: Dra. Josefina Santos Lascasas ²

¹ *Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina*

Número de aluno: 200806562 E-mail: anacatarina.osorio@gmail.com

Endereço: Avenida Pedro Hispano, nº18, 4415-296 Pedroso, Portugal

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº 228, 4099-313 Porto, Portugal

² *Assistente Hospitalar Graduado de Nefrologia*

Assistente convidado da disciplina de Semiologia Médico-cirúrgica do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS

Afiliação: Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Dra. Josefina Santos pelo espírito crítico, apoio e disponibilidade, indispensáveis à realização deste trabalho.

A todos os meus amigos que aturam os meus bons e maus momentos ao longo destes últimos anos e a todos que ajudaram a tornar esta faculdade a minha segunda casa. À minha família padovana e aos meus irmãos brasileiros por terem sido isso mesmo. À Bárbara, Francisca, Isabel e Joana por me fazerem sentir em casa em qualquer parte do mundo e por me terem ensinado que a verdadeira amizade não conhece distância.

À minha família pelo apoio incondicional, principalmente à minha mãe por toda a paciência e amor e por me fazer acreditar que nunca devo desistir de lutar pelos meus sonhos.

Índice

Resumo	iii
Abstract.....	iv
Lista de Abreviaturas.....	v
Introdução	1
Objetivos.....	2
Material e Métodos	2
Patogénese	3
1. Genética da DRPAD.....	3
2. Cistogénese.....	4
Diagnóstico e Rastreio.....	7
1. Diagnóstico Imagiológico	7
2. Casos Esporádicos	8
Manifestações Clínicas	9
1. Manifestações renais.....	9
2. Manifestações extra-renais	11
Avanços no Tratamento.....	12
1. Prevenção da progressão da DRPAD	12
2. Tratamento sintomático	13
3. Terapia de Substituição Renal	14
4. Novos alvos terapêuticos	14
Conclusão	22
Referências Bibliográficas.....	23

Resumo

A Doença Renal Poliquística Autossómica Dominante (DRPAD) é a doença renal hereditária mais comum. Está associada ao desenvolvimento de múltiplos cistos renais bilaterais e à instalação inevitável de doença renal crónica estadio 5 com necessidade de substituição renal. No entanto, a DRPAD é uma doença sistémica, apresentando também repercussões extra-renais.

A doença é uma ciliopatia causada pelas mutações genéticas *PKD1* e *PKD2*, que afetam o mecanismo fisiológico das policitinas, levando a proliferação celular desregulada, secreção de fluido e alterações na matriz extracelular responsáveis pela formação e expansão dos cistos, aumento do tamanho renal e disfunção renal.

Nas últimas décadas, os avanços realizados na compreensão dos seus mecanismos genéticos e fisiopatológicos permitiram o desenvolvimento de estudos clínicos cujo objetivo é encontrar um tratamento dirigido para a doença que impeça ou retarde a progressão para doença renal crónica.

Até recentemente, os doentes com DRPAD apenas beneficiavam de medidas de suporte aplicadas à maioria dos doentes com doença renal crónica de qualquer outra etiologia. No entanto, no ano presente, foi dado o primeiro passo na otimização do tratamento da doença e da qualidade de vida dos doentes, aprovando o Tolvaptan para o tratamento dirigido da DRPAD. Outros fármacos encontram-se em estudos clínicos e pré-clínicos para compreender de que forma poderão alterar a história natural da doença, com os mínimos efeitos adversos possíveis. Esta revisão tem como objetivo discutir a forma como esses fármacos interagem com a fisiopatologia da doença e o seu potencial papel no tratamento dirigido da doença.

Palavras-chave: “novos tratamentos”, “doença renal poliquística autossómica dominante”, “cistogénese”, “tolvaptan”.

Abstract

The Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is the most common inherited kidney disease. It's associated with the development of multiple renal cysts and the inevitable progression to end stage renal disease with need of renal replacement therapy. Moreover, the ADPKD is a systemic disease with extra-renal repercussions.

This disease is a ciliopathy caused by mutations in the *PKD1* and *PKD2* genes, which affect the physiological mechanism of the polycystin proteins. These mutations are responsible for the abnormal cell proliferation, fluid secretion and extracellular matrix defects that initiate the expansion of the renal cysts, the enlargement of the kidneys and loss of renal function.

In the last decades, the breakthroughs in understanding its pathophysiological and genetic mechanisms allowed the development of clinical trials involving new therapies that act directly in the cystic growth and that stop or diminish the progression to chronic kidney disease.

Until recently, the patients with ADPKD only had limited supportive measures, applied to the majority of patients with chronic kidney disease, to their disposition. However, in the present year, it was taken the first step towards the optimization of the disease's treatment and in the improvement of the quality of life of ADPKD patients, by approving Tolvaptan as a therapeutic measurement. Other drugs are currently on clinical and preclinical trials to understand how they can alter the disease's natural history, with minimal adverse effects. This review's goal is to discuss how these drugs interact with the disease's pathophysiology and the clinical trials' results in the specific treatment of the disease.

Key-words: “new treatments”, “autosomal dominant polycystic kidney disease”, “cystogenesis”, “tolvaptan”.

Lista de Abreviaturas

DRC5d (doença renal crónica estadio 5 com necessidade de substituição da função renal)

DRPAD (doença renal poliquística autossómica dominante)

PC1 (policistina 1)

PC2 (policistina 2)

TFG (taxa de filtração glomerular)

cAMP (monofostato cíclico de adenosina)

PKA (proteína cinase A)

mTOR (*mammalian target of rapamycin*)

V2R (recetor V2 da vasopressina)

CTRF (proteína reguladora da condutância transmembranar da fibrose cística)

TNF- α (fator de necrose tumoral α)

RAAS (sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona)

RM (ressonância magnética)

TAC (tomografia computadorizada)

ITU (infecção do trato urinário)

CRISP (*Consortium of Radiologic Imaging Studies to assess the Progression of Polycystic Kidney Disease*)

IECA's (inibidores da enzima de conversão da angiotensina)

ARA (antagonista do recetor de angiotensina)

HALT-PKD (*halt progression of polycystic kidney disease*)

AINE's (anti-inflamatórios não-esteróides)

TSR (terapia de substituição renal)

IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*)

EGFR (*epidermal growth factor receptor*)

MEK (*mitogenic extracellular kinase*)

AMPK (*AMP-activated protein kinase*)

STAT (*signal transducers and activator of transcription*)

CDK (cinase dependente da ciclina)

HDAC (*histone deacetylases*)

Introdução

As doenças poliquísticas renais são um grupo heterogêneo de patologias hereditárias que se caracterizam pela formação e crescimento de cistos renais bilaterais, responsáveis pelo desenvolvimento de doença renal crónica estadio 5 com necessidade de substituição da função renal (DRC5d). A Doença Renal Poliquística Autossómica Dominante (DRPAD) é uma das patologias monogénicas mais prevalentes em adultos, chegando a ser responsável por 8 a 10% dos doentes com DRC5d a realizar terapia de substituição renal a nível mundial. ^(1, 2)

A DRPAD é considerada a doença renal hereditária mais comum, estimando-se que atinja uma prevalência máxima de 1:1000 indivíduos. A doença é causada por mutações nos genes *PKD1* e *PKD2* que codificam as policistinas 1 e 2 (PC1 e PC2), proteínas membranares que se encontram no epitélio tubular renal e nos restantes locais de crescimento cístico. ⁽³⁾ A formação de múltiplos cistos de linhagem epitelial tubular renal leva a um declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) secundário ao aumento do tamanho renal e à redução do fluxo sanguíneo renal, culminando em insuficiência renal durante a quinta ou sexta décadas de vida. ^(3, 4)

Devido à falta de um tratamento dirigido que controle o desenvolvimento da doença, a abordagem terapêutica instituída aos doentes com DRPAD tem-se limitado ao controlo da sintomatologia e do dano renal e à prevenção das complicações da doença. No entanto, recentes avanços a nível dos mecanismos genéticos e moleculares, assim como da patofisiologia da DRPAD, proporcionaram o desenvolvimento de potenciais estratégias terapêuticas. ^(5, 6) Atualmente, estão a ser realizados inúmeros ensaios clínicos com o objetivo de aprovar um tratamento dirigido que possa alterar o curso da doença. Tolvaptan, um antagonista do recetor V2 da vasopressina, foi o fármaco que se mostrou mais promissor na diminuição da propagação da doença, tendo sido aprovado no ano corrente para o tratamento dirigido da DRPAD na Europa.

Objetivos

A presente revisão pretende reunir as evidências mais recentes sobre os avanços realizados no tratamento da DRPAD, revendo também o papel da compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do desenvolvimento cístico na pesquisa de novas abordagens terapêuticas dirigidas à diminuição da progressão da doença.

Material e Métodos

O material bibliográfico utilizado nesta revisão foi obtido através de uma pesquisa exaustiva em bases de dados eletrónicas, nomeadamente PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), UptoDate (<http://www.uptodate.com>), Medline (<http://www.nlm.nih.gov/bsd/pmresources.html>), Medscape (<http://www.medscape.com>) e Biblioteca Virtual da Universidade do Porto (biblioteca.up.pt), assim como em vários jornais médicos da área nefrológica.

A pesquisa foi realizada maioritariamente em Inglês, mas também em Português e foram incluídos artigos originais de investigação, artigos de revisão bibliográfica e artigos de case-report, publicados entre 1994 e o presente ano. Foram utilizadas como palavras-chave principais “novos tratamentos”, “doença renal poliquística autossómica dominante”, “cistogénese”, “tolvaptan”, tendo sido pesquisadas individualmente e com diferentes associações entre si.

Patogénese

O mecanismo patogénico exato responsável pela produção e manutenção dos cistos na DRPAD ainda não está inteiramente compreendido. No entanto, sabe-se que, devido à perda funcional da PC1 e PC2, há uma desregulação intracelular da sinalização de Ca^{2+} que leva ao desenvolvimento do fenótipo responsável pela hiperproliferação e hipersecreção característico da DRPAD.⁽⁷⁾

1. Genética da DRPAD

A DRPAD é uma doença com alta penetrância, transmitida de forma autossómica dominante. A maioria dos doentes tem um progenitor afetado, mas pelo menos 10% dos casos podem ser atribuídos a mutações *de novo*.⁽⁸⁾ Como ciliopatia, a DRPAD é uma doença geneticamente heterogénea que resulta de mutações em genes codificadores de proteínas associadas aos cílios, particularmente os genes *PKD1* (codifica a policistina 1) e *PKD2* (codifica a policistina 2), responsáveis por 85 e 15% dos casos, respetivamente.^(4, 9, 10) Em estudos recentes, foi detetada uma prevalência aumentada do gene *PKD2*, mostrando-se responsável por percentagens maiores dos casos identificados, em determinadas populações.⁽¹⁰⁾

Diversos mecanismos genéticos contribuem para a expressão fenotípica da doença. A hipótese universalmente aceite nos dias de hoje defende a existência de ‘*two-hit mechanism*’, isto é, que, para além da mutação germinativa herdada dos progenitores, seriam necessárias mutações somáticas que inativassem o alelo *PKD* dito ‘normal’ de modo a permitir a proliferação anormal das células tubulares renais e a formação dos cistos. Esta hipótese poderá explicar o crescimento lento dos cistos renais ao longo da vida adulta, a partir da taxa lenta de acumulação da mutação somática e da necessidade de existência de uma lesão índice nas células epiteliais tubulares que inicie o crescimento e proliferação celulares desregulados.^(9, 11, 12) Outra hipótese apoia que não será necessária uma inativação completa da produção de PC1 para induzir lesões císticas e que uma dose mínima de policistinas, com valores menores que 80% do normal, seria suficiente para o desenvolvimento cístico. Foi determinado também que a dosagem de policistinas poderá estar relacionada com a gravidade da doença.^(8, 13)

A doença está associada a uma grande variabilidade inter e intrafamiliar. A principal diferença entre os indivíduos portadores da mutação *PKD1* versus *PKD2* é que a primeiro está associada a uma doença mais severa, com progressão muito mais rápida

e desenvolvimento mais precoce de DRC5d. Assim, os doentes com mutação *PKD2* apresentam uma evolução mais benigna, com idade de diagnóstico mais tardia, rins mais pequenos, diminuição da prevalência de hipertensão e atraso na instalação de DRC5d (idade média: 72,7 anos em comparação com 53,4 anos em doentes portadores da mutação *PKD1*).^(9, 14)

2. Cistogénese

As policistinas são glicoproteínas transmembranares que formam um complexo funcional, localizado principalmente nos cílios primários e no retículo endoplasmático, que está envolvido na regulação da homeostasia intracelular de Ca^{2+} e na inibição de várias vias de proliferação celular. A PC2 é um canal catiónico não seletivo, capaz de transportar iões de cálcio, enquanto que a PC1, devido ao seu grande domínio extracelular, funciona como mecanorreceptor. Assim, quando a PC1 deteta alterações no fluxo dos túbulos renais, o canal da PC2 membranar permite o influxo de cálcio e a PC2 presente no retículo endoplasmático interage com canais armazenadores de Ca^{2+} , potenciando exponencialmente a sua libertação intracelular. Estas alterações na concentração de cálcio são responsáveis pela regulação de múltiplas funções celulares, incluindo expressão génica, ciclo celular, diferenciação e apoptose.^(1, 9, 11)

Embora o mecanismo de desenvolvimento dos cistos renais seja bastante complexo, para promover a cistogénese é necessário que ocorra perda de função do complexo das policistinas, seguido de desregulação da homeostasia intracelular do cálcio. Estes eventos iniciais irão desencadear alterações fenotípicas típicas, como a incapacidade de manutenção da polaridade celular, aumento da proliferação celular e apoptose, expressão de um fenótipo secretor e remodelação da matriz extracelular. As principais vias sinalizadoras envolvidas neste fenótipo são acumulação de monofostato cíclico de adenosina (cAMP) e ativação da proteína cinase A (PKA), ativação das vias de proliferação mTOR (*mammalian target of rapamycin*), Wnt e outras vias de sinalização intracelular.^(4, 7)

A nível macroscópico, os cistos originam-se de dilatações na parede dos túbulos renais que se vão enchendo de fluído filtrado no glomérulo. Quando as policistinas se encontram mutadas, os cílios tornam-se incapazes de responder às mudanças do fluxo tubular e ocorre uma alteração na sinalização dependente do cálcio, que leva a um aumento dos níveis intracelulares de cAMP. Este é um potente estímulo mitogénico que

estimula a proliferação anormal das células epiteliais tubulares, resultando em formações císticas, devido ao seu efeito no bloqueio da inibição de diversas vias de proliferação celular mediadas pela PKA (figura 1). Assim, o aumento do cAMP mostrou ter uma importância central na patogênese da DRPAD. ^(1, 6, 7) Por outro lado, a via do mTOR também exerce um papel importante no crescimento e proliferação celular a partir da sua interação direta com a cauda citoplasmática da PC1. Essa ligação mostrou estar associada a uma ativação persistente do mTOR nas células epiteliais císticas. Outros estudos defendem que essa ativação do mTOR também é perpetuada por mecanismos de sinalização celular mediada pela PKA e induzida pelo cAMP. ^(4, 7)

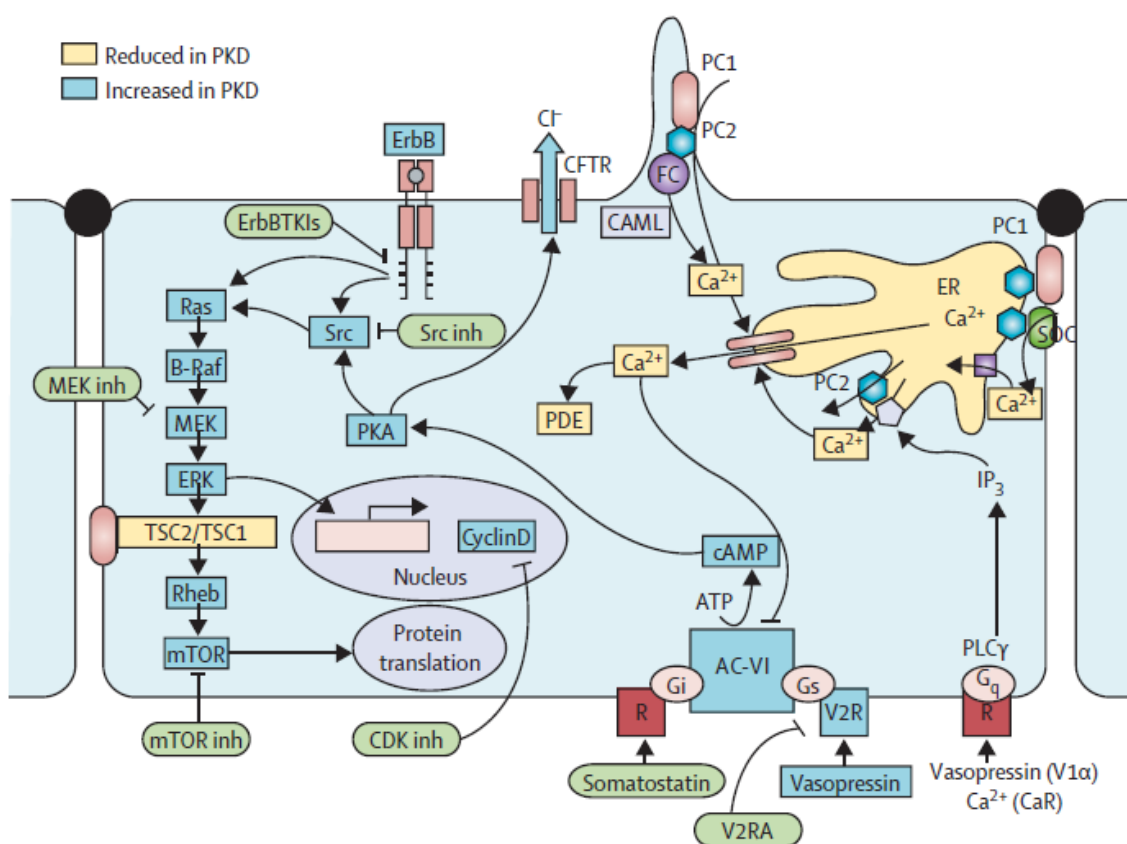


Figura 1: Potenciais vias de sinalização celular afetadas na DRPAD e potenciais alvos terapêuticos.

AC-VI = adenil ciclase 6. CDK = cinase dependente da ciclina. ER = retículo endoplasmático. MAPK = proteína cinase ativada pelo mitogénio. mTOR = mammalian target of rapamycin. PC1 = policistina 1. PC2 = policistina 2. PDE = fosfodiesterase. PKA = proteína cinase A. R = recetor. CFTR = proteína reguladora da condutância transmembranar da fibrose cística. V2R = recetor V2 da vasopressina. V2RA = antagonista do recetor V2 da vasopressina.

© Esquema adaptado de Torres e Harris (2007)

A regulação crescente do recetor V2 da vasopressina (V2R) e níveis circulatórios elevados da hormona anti-diurética podem contribuir para o aumento dos níveis de cAMP, uma vez que o V2R é um dos mais potentes agonistas do cAMP nos túbulos coletores. Embora ainda não esteja bem compreendido, pensa-se que, estes níveis

elevados possam ocorrer devido à perpetuação de um mecanismo inicialmente compensatório da alteração da capacidade de concentração de urina observada precocemente nos doentes com DRPAD. ^(5, 9, 15)

O cAMP também se mostrou envolvido na expansão dos cistos renais a partir da promoção da secreção de fluídos e solutos para o interior dos cistos. Foi demonstrado que a taxa de secreção de fluídos para o lúmen é diretamente proporcional à quantidade de canais de cloro CTRF (proteína reguladora da condutância transmembranar da fibrose cística) presentes na membrana apical. Este canal é ativado por elevações nos níveis citosólicos de cAMP que induzem o transporte ativo de cloro e a produção de um gradiente eletroquímico positivo para o interior dos cistos levando ao aumento do seu tamanho. ^(5, 6, 12, 15)

O aumento dos cistos na DRPAD condiciona compressão do parênquima renal e da vasculatura adjacentes, resultando em isquemia glomerular e ativação do RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterona). Vários estudos demonstram que a ativação do RAAS tem um papel central tanto no desenvolvimento de hipertensão nos doentes com DRPAD, como na promoção do crescimento de cistos renais através do seu efeito mitogénico. A deteção de uma concentração anormal de renina no tecido renal e também no fluído dos cistos, apoia esta teoria. ^(5, 16)

Estudos recentes mostraram que a inflamação crónica também possa contribuir para o desenvolvimento dos cistos e para a disfunção renal na DRPAD, embora o papel exato dos macrófagos e de outras células inflamatórias ainda não esteja definido. A inflamação parece estar relacionada com a cystogénese, uma vez que o fator de necrose tumoral α (TNF- α) parece promover o desenvolvimento dos cistos ao interferir com o mecanismo normal das policistinas. Por outro lado, é possível que as alterações genéticas associadas à doença predisponham à inflamação renal. Elevadas concentrações de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias foram encontradas no fluido cístico e pensa-se que a sua produção possa ser mediada pelas próprias policistinas mutadas. Assim sendo, poderá existir uma relação de feedback positivo na qual a inflamação intersticial é influenciada pelas alterações moleculares e patológicas da DRPAD e vice-versa. ^(15, 17)

Diagnóstico e Rastreio

1. Diagnóstico Imagiológico

A Ecografia Renal é o principal método imagiológico de diagnóstico pré-sintomático em indivíduos em risco para DRPAD devido ao seu baixo custo e fácil disponibilidade a nível mundial. ^(18, 19)

Em 1994 foram disponibilizados critérios ecográficos para o diagnóstico de DRPAD, no entanto eram baseados apenas em doentes com mutação *PKD1* (tabela 1). ⁽²⁰⁾ Quando aplicados para famílias com *PKD2*, devido ao seu fenótipo mais brando, estes critérios demonstraram um elevado número de resultados falsos negativos, o que reduzia a sensibilidade do teste diagnóstico. Foram, então, criados novos critérios unificados em 2009 que possibilitaram a aplicação destes critérios em famílias com genótipo incerto (tabela 1). ⁽²¹⁾

Tabela 1 - Critérios ecográficos de diagnóstico da DRPAD

Critérios de 1994		Critérios unificados (2009)	
*Doentes em risco de PKD1		*Doentes com genótipo desconhecido	
15-29 anos	2 cistos uni ou bilaterais	15 – 39 anos	3 ou + cistos uni ou bilaterais
30-59 anos	2 cistos em cada rim	40 – 59 anos	2 ou + cistos em cada rim
≥ 60 anos	4 cistos em cada rim	< 2 cistos exclui doença em indivíduos em risco com mais de 40 anos	

Para exclusão da doença, principalmente em indivíduos em risco com menos de 30 anos, a utilidade da ecografia renal é limitada. ⁽²¹⁾ Nestes casos pode ser utilizado o diagnóstico genético, no entanto são exames bastante dispendiosos. A ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TAC) são utilizados por vários centros de transplante para excluir doença em potenciais dadores jovens e, devido à sua sensibilidade aumentada para deteção de cistos simples menores que 1cm, são uma melhor opção para rastreio em indivíduos em estadios iniciais da doença. ⁽¹⁹⁾ No acompanhamento dos doentes com DRPAD, a RM é o melhor método imagiológico para monitorização do volume renal total durante o tratamento e para avaliação da progressão da doença, podendo a TAC também ser útil na identificação dos doentes com maior risco de progressão para DRC5d. ^(22, 23)

2. Casos Esporádicos

Aproximadamente 10 a 15% dos doentes com DRPAD correspondem a casos esporádicos sem história familiar da doença e, nestes casos, o diagnóstico baseia-se nas características clínicas da doença, podendo também ser necessária a realização de testes genéticos.^(18, 22, 24) Estes casos podem corresponder a mutações *de novo* e a casos de variabilidade fenotípica devido a influências ambientais e genéticas.^(14, 24)

O diagnóstico deve ser suspeitado na presença de múltiplos quistos renais bilaterais (mais de dez em cada rim) e na ausência de achados sugestivos de outras doenças císticas renais, principalmente se acompanhados de aumento do tamanho renal, cistos hepáticos, hipertensão e diminuição da TFG.⁽²²⁾ A realização de testes genéticos está indicada para a documentação da mutação, especialmente em potenciais dadores de rim ou durante planeamento familiar.^(3, 24)

Manifestações Clínicas

A DRPAD é uma doença sistémica, com apresentação clínica altamente variável (tabela 2), cuja principal característica é a presença de cistos renais bilaterais de crescimento progressivo, que resultam em doença renal crónica e que, na maioria das vezes, levam a DRC5d. ^(25, 26)

Tabela 2 - Lista das complicações císticas e não-císticas da DRPAD

COMPLICAÇÕES CÍSTICAS	COMPLICAÇÕES NÃO-CÍSTICAS
<u>CISTOS RENAIIS</u> Hipertensão Dor Hematúria Infecção do trato urinário (ITU) Infecção dos cistos Aumento progressivo dos rins e do fígado Declínio da TFG <u>CISTOS EXTRA-RENAIS</u> Fígado Pâncreas Vesículas seminais Membrana aracnóide	Aneurismas intra-cranianos Anormalidades valvulares cardíacas Aneurisma ou dilatação da raiz da aorta Aneurisma da aorta abdominal Eventos tromboembólicos Hérnias Divertículos

1. Manifestações renais

A maioria das manifestações da DRPAD estão diretamente relacionadas com o desenvolvimento e crescimento dos cistos renais. Os cistos renais focais são normalmente detetados antes dos 30 anos de idade e centenas estão presentes na maioria dos doentes na quinta década de vida. ⁽²⁶⁾

O grande aumento do tamanho renal, que atinge quatro vezes o tamanho da população geral, precede a perda de função renal. O declínio da TFG desenvolve-se secundariamente à perda progressiva de nefrónios, associada à perda precoce da arquitetura renal normal, e manifesta-se quando a capacidade de ultrafiltração compensatória é ultrapassada. ⁽²⁷⁾ O *Consortium of Radiologic Imaging Studies to assess the Progression of Polycystic Kidney Disease* (CRISP) determinou que o volume cístico é o contribuidor mais significativo para o aumento do volume renal total e que esse processo é contínuo para a maioria dos doentes com DRPAD. Este estudo mostrou uma relação positiva entre as alterações no volume renal total e o declínio da TFG,

estabelecendo o volume renal total como um marcador confiável de gravidade da doença. (28, 29)

A função renal mantém-se em valores normais até, aproximadamente, a sexta década de vida. Quando se começa a desenvolver disfunção renal, os rins já se encontram marcadamente aumentados e com destruição da arquitetura normal, sendo o declínio da TFG aproximadamente 4,4-5,9ml/min ao ano. Em alguns casos, o declínio da função renal é desproporcional à magnitude da doença cística, mostrando a importância do remodelamento vascular na progressão da doença. Segundo CRISP, o fluxo sanguíneo renal é um preditor independente da função renal. ^(9, 30) Este declínio aumentado da TFG, associado a microalbuminúria e hipertensão, levam ao desenvolvimento de DRC5d que afeta 50% dos doentes durante a quinta e sexta décadas de vida. ⁽³¹⁾ Embora a proteinúria seja um importante marcador prognóstico em várias doenças glomerulares, esta não é comum nos doentes com DRPAD. A proteinúria ocorre numa minoria de doentes e a sua presença está limitada a um grupo específico de doentes que se apresenta com envolvimento funcional e estrutural renal mais grave, estando também associada à gravidade da hipertensão arterial. ⁽³²⁾

Em 60% dos doentes com DRPAD a hipertensão arterial está presente antes do declínio da função renal, atingindo os 100% quando desenvolvem DRC5d. Assim, a hipertensão é a manifestação mais comum da DRPAD e um fator major na progressão da doença e na morbilidade e mortalidade cardiovascular, a principal causa de morte nestes doentes. ^(30, 31) Para além do papel da própria doença renal na compressão da vasculatura renal e da ativação sustentada do RAAS, a expressão de policistinas no músculo liso vascular e no endotélio levam a alterações vasculares importantes que podem estar associadas a hipertensão e ao remodeling vascular renal. Um aumento da atividade simpática, da concentração plasmática de endotelina-1 e insulino-resistência também contribuem para o desenvolvimento de hipertensão. ^(5, 9, 33)

A alteração da capacidade de concentração de urina é uma manifestação precoce comum que se associa a níveis plasmáticos elevados de vasopressina. Este defeito pode ser atribuído à alteração da arquitetura medular renal e não diretamente à cistogénese, havendo estudos que sugerem poder contribuir para o desenvolvimento dos cistos renais. (9, 30)

Dor é o sintoma mais commumente descrito pelos adultos com DRPAD e normalmente manifesta-se como dor aguda, grave, na região abdominal ou nos flancos.

Estes doentes apresentam uma probabilidade mais elevada que a população geral para desenvolver ITU's, litíase renal e hematúria, sendo estas as causas mais comuns de dor aguda. Infecções dos cistos e pielonefrite devido a anormalidades do parênquima renal apresentam-se em pelo menos 50% dos doentes. Aproximadamente 20% dos doentes apresentam litíase renal que consiste maioritariamente em cálculos de ácido úrico. A hematúria é normalmente auto-limitada e está associada à rutura de cistos renais. A dor crónica e indolente está associada à formação de cistos e o aumento progressivo do tamanho renal. ^(9, 26, 34)

2. Manifestações extra-renais

A DRPAD também está associada a manifestações extra-renais, muitas vezes assintomáticas, que ocorrem devido à presença de policistinas noutras superfícies epiteliais e endoteliais, além dos túbulos renais. ⁽²⁵⁾

A Doença Hepática Poliquística é a manifestação extra-renal mais comum, ocorrendo em aproximadamente 80% dos doentes. Os sintomas associados devem-se ao efeito de massa e a complicações infecciosas e hemorrágicas dos cistos, não ocorrendo disfunção do parênquima hepático. Num número mais restrito de doentes também pode ocorrer envolvimento cístico do pâncreas, membrana aracnoide e vesícula seminal. ^(9, 25)

Alterações cardiovasculares também são uma causa major de morbi-mortalidade nestes doentes. A rotura de aneurismas intracranianos é a complicação mais temida e, por ocorrer numa idade mais jovem em comparação com a população geral, o rastreio está indicado em doentes de risco. ^(4, 25) Hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda são fatores de risco independentes para morte cardiovascular prematura, podendo ser a manifestação inicial nestes doentes. Anormalidades nas válvulas cardíacas também são comuns, principalmente insuficiência mitral e aórtica e prolapso da válvula mitral, devendo-se submeter todos os doentes a um ecocardiograma para diagnóstico precoce. ^(35, 36)

Avanços no Tratamento

Até recentemente, o tratamento da DRPAD baseava-se apenas em medidas que tinham como objetivo retardar o aparecimento das complicações da doença e reduzir a mortalidade associada e em medidas que visavam minimizar e controlar os sintomas. No entanto, apesar da instituição desta abordagem terapêutica, a progressão para a DRC5d ainda é inevitável e as terapias de substituição renal continuam a ser essenciais para estes doentes. ⁽³³⁾

Atualmente, novas descobertas a nível genético e molecular permitiram-nos realizar avanços importantes na compreensão da patofisiologia da DRPAD, particularmente do mecanismo de formação e de crescimento dos cistos, levando à descoberta de novos potenciais alvos terapêuticos. Assim, ao desenvolver fármacos que atuam ao nível das alterações de funções celulares envolvidas na patogénese da DRPAD, pensa-se ser possível alterar a história natural da doença e, impedindo ou minimizando a formação cística, preservar por mais tempo a função renal dos doentes. ^(33, 37)

1. Prevenção da progressão da DRPAD

Devido ao papel central do RAAS na patogénese da DRPAD, o controlo rigoroso da hipertensão arterial a partir da sua inibição continua a ser o principal tratamento da DRPAD, assim como o mais eficaz, mostrando atrasar a progressão da doença renal. Como já mencionado, a hipertensão é a manifestação mais comum e precoce da DRPAD e, se não for controlada, leva ao desenvolvimento de DRC5d e complicações cardiovasculares, nomeadamente hipertrofia ventricular esquerda, numa idade mais jovem quando comparado com uma população de doentes normotensos. ^(16, 33)

Embora não esteja claro se uma terapia anti-hipertensora mais agressiva estará associada a melhores resultados na diminuição da progressão da doença renal, ou qual o fármaco anti-hipertensivo mais indicado, o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA's) mostrou melhorar o fluxo sanguíneo renal e a proteinúria nos doentes com DRPAD e, por isso, continua a ser a primeira linha de tratamento nestes doentes. Para além disso, os IECA's mostraram-se mais eficazes na manutenção da TFG e da taxa de excreção de albumina que os restantes anti-hipertensores. ^(33, 38, 39) Atualmente, estudos adicionais visam demonstrar as vantagens de uma abordagem anti-hipertensiva mais rigorosa com um bloqueio duplo do RAAS, utilizando uma combinação de IECA's e antagonistas do recetor de angiotensina (ARA), embora os resultados sejam

ainda controversos. Segundo Torres, *et al.*, resultados do estudo HALT-PKD (*halt progression of polycystic kidney disease*) mostraram que a monoterapia com IECA's é suficiente para controlar a pressão arterial em doentes com DRPAD e doença renal crónica em estadio 3 e que a adição de ARA's não se mostrou benéfica, estando associada a um maior risco de desenvolvimento de hipercaliémica. ^(40, 41) Por outro lado Schrier, *et al.* defende que o duplo bloqueio do RAAS se mostrou seguro em doentes jovens, hipertensos e com preservação da função renal. Nestes doentes, o controlo restrito da pressão arterial diminuiu o volume renal total e a taxa de excreção de albumina, assim como a massa do ventrículo esquerdo, no entanto não obteve uma diferença significativa na diminuição da TFG, quando comparado com a monoterapia com IECA's. ⁽¹⁶⁾

Outras estratégias usadas para evitar a progressão da DRPAD incluem medidas gerais aplicadas aos restantes doentes renais crónicos, como restrição de sal na dieta, para o controlo da hipertensão; diminuição do consumo proteico, embora sem benefícios comprovados; exercício físico regular; manutenção de um peso corporal saudável e ingestão frequente de água. ^(4, 33)

2. Tratamento sintomático

A abordagem terapêutica das ITU's nos doentes com DRPAD exige o uso de antibióticos específicos, lipofílicos e capazes de penetrar nos cistos renais. Trimetoprim-sulfametoxazol e fluoroquinolonas são os mais usados em detrimento de outros, incapazes de ultrapassar o revestimento cístico. O tratamento deve ser efetuado durante seis semanas e, em casos resistentes à antibioterapia, pode ser necessária a drenagem cirúrgica dos cistos infetados. ^(33, 34)

Dor é um dos sintomas mais significativos dos doentes com DRPAD, podendo afetar as suas atividades de vida diárias. A dor é mais comum em doentes com um grande volume renal, no entanto existem múltiplas causas e a sua abordagem deve ser individualizada. Nos últimos anos, foram desenvolvidas novas abordagens tanto médicas, como radiológicas e cirúrgicas, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida destes doentes. A abordagem terapêutica pode-se iniciar com medidas fisioterapêuticas e comportamentais e, se estas falharem, passar para a utilização de analgesia sistémica e, em último caso, intervenções físicas. ^(34, 42)

Em relação à analgesia sistémica, o paracetamol é a primeira linha de tratamento. Em casos mais graves, é aconselhado o encaminhamento para um especialista em dor

crónica. Nestes casos pode ser usado tramadol e opióides de ação curta, sendo o fentanil transdérmico e morfina de libertação sustentada particularmente eficazes. Também pode ser considerado o uso de adjuvantes analgésicos como clonidina, gabapentina e pregabalina em casos refratários. Os anti-inflamatórios não-esteróides (AINE's) devem ser evitados devido ao risco de nefrotoxicidade adicional. No entanto, apesar destas abordagens, em 50 a 70% dos doentes a dor não é controlada com analgésicos e, nestes casos, pode-se usar abordagens cirúrgicas que visam a diminuição da dor, nomeadamente aspiração e fenestração dos cistos renais e desnervação renal, ou mesmo nefrectomia ou embolização da artéria renal se os doentes estiverem a realizar terapia de substituição renal. ^(33, 42)

3. Terapia de Substituição Renal

A terapia de substituição renal (TSR) é inevitável em doentes com DRPAD e a DRC5d estabelece-se numa idade bastante precoce nesta população, quando comparada com doentes em TSR por outras causas. No entanto, devido aos novos avanços terapêuticos que visam retardar o estabelecimento da doença renal, espera-se que a idade de início da TSR venha a ser cada vez mais tardia. ⁽⁴³⁾

Cerca de 7 a 10% dos doentes em TSR apresentam DRC5d devido à DRPAD e a maioria inicia a TSR com hemodiálise. Embora pouco prescrita devido ao grande volume renal, à presença de divertículos cólicos, hérnias abdominais e doença poliquística hepática grave, a diálise peritoneal também pode ser um tratamento de primeira linha nestes doentes. ^(9, 43)

O transplante renal continua a ser a melhor opção terapêutica na doença renal crónica e, também, nos doentes com DRPAD. A realização de nefrectomia dos rins nativos continua a ser controversa, no entanto, segundo Patel, *et al.* não está rotineiramente indicada para doentes com DRPAD, sendo reservada para doentes com ITU's recorrentes, dor persistente e intratável e naqueles com conflito de espaço devido ao grande volume dos rins nativos. ^(43, 44)

4. Novos alvos terapêuticos

Nos últimos anos tem havido inúmeros desenvolvimentos de potenciais intervenções farmacológicas na DRPAD, com o objetivo de diminuir a progressão da doença. As novas terapêuticas atuam principalmente a nível celular, tendo como alvo a função ciliar, a sinalização intracelular de Ca^{2+} , o aumento de cAMP e a regulação do

ciclo celular através da via do mTOR, de modo a atrasar o crescimento cístico, assim como a inflamação e fibrose associadas. As principais opções terapêuticas que existem atualmente (tabela 3) incluem antagonistas do recetor V2 da vasopressina, análogos da somatostatina e inibidores do mTOR, existindo muitas mais em desenvolvimento. ^(15, 37, 38) O tolvaptan, antagonista do recetor V2 da vasopressina, é o único fármaco aprovado até à data para o tratamento dirigido da DRPAD.

Tabela 3 - Principais fármacos em estudo para tratamento dirigido da DRPAD
© Adaptado de Chang e Ong (2013)

FÁRMACO	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITOS
SIROLIMUS	Inibição mTOR	Sem alteração TFG e volume renal
EVEROLIMUS	Inibição mTOR	Sem alteração TFG e volume renal
OCTREOTIDO	Análogo somatostatina (↓cAMP)	↓ tamanho hepático, < ↑ tamanho renal, sem alteração na TFG
LANREOTIDA	Análogo somatostatina (↓cAMP)	↓ tamanho hepático, ↓ tamanho renal, sem alteração na TFG
TOLVAPTAN	Antagonista recetor V2 da vasopressina	< declínio da TFG e < tamanho renal; < número de eventos associados à DRPAD

ANTAGONISTAS DO RECETOR V2 DA VASOPRESSINA

O agonismo dos recetores V2 de vasopressina resulta no aumento da osmolalidade plasmática e na indução de reabsorção de água livre nos túbulos coletores renais, para além de estimular a produção de cAMP intracelular que irá promover a proliferação de células císticas renais e a secreção de fluído luminal. Assim, a supressão da libertação de vasopressina pela ingestão de grandes quantidades de água ou pelo bloqueio dos seus recetores V2 poderá diminuir o número de cistos e proteger a função renal dos doentes com DRPAD. ^(7, 45)

Tolvaptan é um potente antagonista seletivo dos V2R com eficácia comprovada na diminuição da progressão da DRPAD. Os estudos envolvendo o tolvaptan são os mais encorajadores, mostrando-se o fármaco com mais benefícios a nível estrutural e funcional na DRPAD. Aliás, já estava aprovado em vários países para o tratamento de hiponatrémia eurolémica e hipervolémica, embora só tenha sido aprovado recentemente na Europa para o tratamento dirigido da DRPAD. ^(7, 46, 47)

A aprovação do fármaco baseou-se no estudo TEMPO 3:4 (*tolvaptan efficacy and safety in management of autosomal dominant polycystic kidney disease and its outcomes*), o maior estudo realizado para o tratamento da DRPAD, cujo principal objetivo é determinar a taxa de alteração anual do volume renal total e, secundariamente, avaliar as alterações na função renal em doentes sob tratamento com tolvaptan no estadio inicial da doença que apresentam alta probabilidade de progressão rápida. ^(48, 49) Num período de três anos, a administração de tolvaptan diminuiu o crescimento renal, com um aumento do volume renal total de 2,8% por ano (vs 5.5% no placebo), provavelmente devido ao efeito do fármaco na diminuição aguda da secreção de fluido nos cistos. Para além disso, também abrandou o declínio da função renal (variação na TFG de -2,61 mg/ml por ano vs -3,81 no placebo), com efeito mais benéfico em doentes com mais de 35 anos, hipertensos e com um tamanho renal mínimo de 1500 ml, e reduziu a frequência das complicações associadas à DRPAD, principalmente da dor renal. ⁽⁴⁵⁾ Doentes com doença renal mais avançada podem mostrar benefícios reduzidos ao tolvaptan, mas segundo Boertien *et al.*, embora a resposta seja mais baixa no que diz respeito ao volume renal total, volume urinário e osmolalidade, apresentam uma clearance de água livre maior, sugerindo que também possam existir benefícios a longo prazo em doentes com TFG baixa. ⁽⁵⁰⁾

A maior limitação no uso de antagonistas do V2R são os efeitos secundários, responsáveis por uma taxa elevada de descontinuação do tratamento. Os efeitos adversos incluem elevação das enzimas hepáticas e cefaleias, mas os principais estão relacionados com um aumento na aquarese, nomeadamente poliúria, noctúria e polidipsia, resultantes da excreção de água livre, podendo ser minimizados com um aumento da ingestão de água. ⁽⁴⁵⁾

Outra abordagem terapêutica capaz de reduzir os níveis de cAMP induzidos pela vasopressina é a ingestão diária de grandes quantidades de água (2,5 a 3L/dia). A diminuição da osmolalidade da urina para níveis aproximados de 300 mOsm/kg limita a secreção de vasopressina, podendo ser útil em estados precoces da doença, principalmente em doentes que apresentam alterações na capacidade de concentração da urina. ^(4, 47) Em modelos animais esta abordagem mostrou uma diminuição dramática no tamanho dos cistos renais e na redução do volume renal total, embora estudos em humanos não tenham apresentado alterações significativas. O risco de desenvolvimento de hiponatremia grave e outros distúrbios hidroeletrólíticos foi bastante elevado. ^(51, 52)

ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA

Somatostatina é uma hormona péptica envolvida na regulação endócrina do metabolismo celular, sendo capaz de modular a sinalização dependente do cAMP e de minimizar os seus efeitos adversos ao diminuir a proliferação e secreção de diversos tecidos. Os análogos da somatostatina, octreotido e lanreotida, são, então, fármacos capazes de reduzir a acumulação de cAMP a partir de diversos mecanismos, podendo ter efeitos benéficos a nível do aumento do tamanho renal e da progressão para DRC5d nos doentes com DRPAD. ^(7, 37)

Os análogos da somatostatina atuam nos recetores acoplados à proteína Gi, inibindo a sinalização celular mediada pelo cAMP nos colangiocistos e nas células epiteliais renais. Para além disso, também diminuem a libertação de secretina e a acumulação de cAMP por ela mediada, alterando a secreção de fluido nos colangiocistos e diminuindo a expressão de IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), do fator de crescimento endotelial vascular e de outros fatores citogénicos. ^(7, 53)

Num estudo realizado por Hogan, *et al.* em doentes com doença hepática poliquística grave, o octreotido, uma somatostatina de ação longa, mostrou reduzir o crescimento dos rins poliquísticos e melhorar a qualidade de vida dos doentes com DRPAD, com baixa toxicidade e poucos efeitos secundários. O octreotido atenuou o aumento do volume renal para 2,2% durante o tratamento ativo (vs 5,9% com placebo), mas não mostrou alterações na TFG. ⁽⁵³⁾ Em conclusão, o octreotido mostrou ser mais eficaz na redução do volume hepático em detrimento do renal. ⁽⁴⁷⁾ Por outro lado, num estudo paralelo, que ainda se encontra ativo, envolvendo lanreotida, um grupo de doentes com DRPAD mostrou uma diminuição de 1,5% no volume renal total (vs um aumento de 3,4% com placebo). ⁽⁵⁴⁾ Um estudo mais recente, ALADIN, mostrou resultados promissores na atenuação a longo prazo da diminuição da TFG, mas são necessários estudos maiores e mais prolongados antes da aprovação destes fármacos para o tratamento dirigido da DRPAD. ⁽³⁷⁾

INIBIDORES DO mTOR

Baseando-se no papel da ativação persistente do mTOR nas células epiteliais císticas renais, foram realizados vários estudos para avaliar os benefícios dos inibidores do mTOR, sirolimus e everolimus, na alteração da progressão da DRPAD. Em modelos

animais, o tratamento com sirolimus diminuiu a proliferação cística nos túbulos renais, o crescimento renal e a cistogênese, prevenindo a perda de função renal. ^(5, 7) No entanto, o seu papel no prognóstico da doença cística em humanos ainda não está bem definido. ⁽⁵⁵⁾

Serra, *et al.* realizaram um estudo para avaliar os efeitos do sirolimus no crescimento renal em adultos com DRPAD, no entanto não obtiveram diferenças significativas no volume renal total ou na TFG em comparação com o placebo. Aliás, os doentes tratados com sirolimus apresentaram um ligeiro aumento na microalbuminúria devido aos efeitos secundários do fármaco. ⁽⁵⁵⁾ Um estudo mais recente comprovou que o uso de doses mais baixas de rapamicina estava associado a melhoria a curto prazo na TFG, mas sem alterações significativas no tamanho renal. Os autores Braun, *et al.* atribuem estes resultados a curto prazo a uma redução inicial no número de microcistos renais e, apenas posteriormente, no de macrocistos e na diminuição do volume renal. ⁽⁵⁶⁾ Estudos envolvendo o everolimus demonstraram uma redução significativa da taxa anual de aumento do tamanho renal no primeiro ano, mas tal não se verificou no segundo. Para além disso, não tiveram um impacto positivo na função renal, estando também associado ao aumento da proteinúria nestes doentes. ^(47, 57)

De um modo geral, o principal fator limitante do uso de inibidores do mTOR é o elevado risco de eventos adversos, como mucosite oral, diarreia, edema periférico, fadiga e aumento da proteinúria, associados às doses necessárias para obtenção de um efeito positivo na função renal. No entanto, a utilização deste grupo de fármacos na DRPAD ainda não foi excluída, sendo necessários mais estudos de longa duração para avaliar novas abordagens terapêuticas combinadas capazes de diminuir os efeitos adversos e maximizar a eficácia dos inibidores do mTOR. ^(47, 55, 58)

OUTROS ALVOS TERAPÊUTICOS

Para além das potenciais abordagens terapêuticas já mencionadas que atualmente se encontram em estudos clínicos humanos, existem outros possíveis alvos terapêuticos capazes de diminuir a progressão da DRPAD, que se encontram ainda em estudos pré-clínicos ou em estudos clínicos em fases muito iniciais. A tabela 4 enumera alguns dos fármacos em estudo. ^(47, 59, 60)

Tabela 4 - Fármacos selecionados em ensaios pré-clínicos como potenciais terapias para a DRPAD
© Adaptado de Chang (2013)

FÁRMACO	CLASSE	ALVO TERAPÊUTICO
Bosutinib	Inibidor cinase Src	Tirosina cinase /EGFR
Triplotide	Diterpenóide	PC2 (agonista)
Estatinas	Inibidores HMG-CoA redutase	Farnesil pirofosfato
Sorafenib	Inibidor Ras	B-raf/MEK/ERK
R-Roscotine	Inibidores cinase dependente da ciclina	Cinase dependente da ciclina
TSA , VPA	Inibidores HDAC	Controlo epigenético
Tetrazolo-172	Inibidor CFTR	Secreção Cl ⁻
Metformina	Biguaninas	mTOR/CTRF
Genz-123346	Inibidores da glicosilceramida sintetase	Akt/mTOR
Pioglitazona	Tiazolidinedionas	Recetor PPAR-γ/CTRF
Curcumina	Curcuminóides	mTOR/WNT/STAT3
Ginkgoide B	Terpenóides	Desconhecido
R-568	Calcimiméticos	CaSR/Ca2+ intracelular
A-438079	Antagonistas do recetor P2X7	Via purinérgica/ERK
Piremetamina	Inibidores dihidrofolato redutase	STAT3
Leflunomida	Inibidores da síntese de pirimidinas	STAT6

Algumas dessas terapêuticas em estudo têm como alvo a regulação da homeostasia intracelular de cálcio alterada devido à falha funcional do complexo das policistinas. Triptolide, um composto natural usado em medicina tradicional chinesa, apresenta uma intensa atividade anti-inflamatória, mostrando regular a libertação intracelular de Ca²⁺ em modelos animais com a mutação *PKD1*, no entanto com graves efeitos secundários associados. ⁽⁶¹⁾ Ativadores dos canais TRVP4 aumentam o cálcio intracelular e atenuam o crescimento dos cistos renais e da fibrose intersticial em ratos. Calcimiméticos funcionam como ativadores de canais sensíveis ao cálcio, inibindo também a sinalização celular dependente do cAMP e, consequentemente, o crescimento cístico em estádios avançados da doença em ratos, no entanto não mostraram efeitos benéficos na formação cística em dois outros modelos animais. ^(60, 62, 63)

Uma terapia bastante promissora envolvendo o canal de cloro CFTR visa diminuir o tamanho dos cistos renais a partir da inibição de secreção de fluido para o lúmen cístico. Assim, os inibidores de CTFR, como as tiazolidinedionas, ao retardarem a expansão cística e o aumento do tamanho renal, poderão ser usados no tratamento da DRPAD. ⁽⁶⁴⁾

Muitos dos novos fármacos em desenvolvimento têm como objetivo a diminuição da proliferação celular tubular renal envolvida na patogénese da DRPAD, a partir da regulação das inúmeras vias moleculares que se encontram alteradas devido ao aumento do cAMP intracelular. Bosutinib, um inibidor da cinase Src, mostrou suprimir a formação

de cistos renais em modelos animais a partir da inibição do EGFR (*epidermal growth factor receptor*) e por diminuição da sinalização celular B-raf/EKR. ⁽⁶⁵⁾ Sorafenib, um inibidor não seletivo do Raf, mostrou inibir a proliferação celular induzida pelo cAMP e pelo EGF, em células derivadas de rins poliquísticos humanos, podendo ser uma terapia promissora para a DRPAD. ⁽⁶⁶⁾ Ensaios clínicos utilizando inibidores do MEK (*mitogenic extracellular kinase*), um importante mediador de sinalização do cAMP, mostraram diminuir a proliferação celular, reduzir a incidência dos defeitos na concentração da urina e melhorar a função renal em doentes com rins poliquísticos. ^(67, 68) A metformina, uma biguanida usada no tratamento da *diabetes mellitus* tipo 2, pode ter um papel importante na cystogênese, a partir da estimulação da AMPK (*AMP-activated protein kinase*), uma molécula que regula negativamente o canal CFTR e a via do mTOR, bloqueando, assim, o crescimento cístico renal em modelos animais. ⁽⁶⁹⁾ Curcumina é um substrato natural derivado de uma planta capaz de modular várias vias celulares, nomeadamente as vias mTOR, Wnt e STAT3 (*signal transducers and activator of transcription*), estando associada à diminuição da proliferação cística e da progressão da doença renal em estudos pré-clínicos. ⁽⁷⁰⁾ Vários estudos revelaram a importância do papel EGFR na promoção da proliferação de células epiteliais tubulares renais e na formação de cistos. No entanto, num estudo realizado por Torres, *et al.* o uso de inibidores da tirosina cinase do EGFR não obteve o efeito protetor esperado, permanecendo incerto o seu papel no tratamento da DRPAD. ^(71, 72)

Uma vez que a alteração da função ciliar característica da DRPAD se associa a alterações no ciclo celular, poderá haver resultados favoráveis no tratamento ao utilizar fármacos que tenham como alvo a desregulação do ciclo celular e a apoptose. Roscovitine, um inibidor da CDK (cinase dependente da ciclina), bloqueou eficazmente a cystogênese a um nível proximal, diminuiu a formação de cistos e inibiu a apoptose, para além de apresentar efeitos adicionais na diminuição dos níveis de cAMP e de aquaporina 2. ⁽⁷³⁾ Inibidores da glicosilceramida sintetase, através da modulação de glicosfingolípídeos, podem ter um impacto terapêutico na DRPAD, nomeadamente na regulação da proliferação celular, apoptose e vias de sinalização celular. ⁽⁷⁴⁾ Estatinas, utilizadas comumente para reduzir os níveis de colesterol, podem ter um papel importante na modulação da disfunção endotelial e na diminuição da severidade da doença renal, funcionando como renoprotetores ao diminuírem o tamanho renal e a densidade dos cistos. Sabe-se que as estatinas aumentam o fluxo sanguíneo renal e a TFG

e diminuem a inflamação vascular e glomerular, no entanto o seu mecanismo de ação na DRPAD ainda não está bem compreendido, pensando-se terem um papel na indução da apoptose. ^(59, 75)

Evidências recentes, que apoiam o papel da inflamação intersticial na progressão da doença renal da DRPAD, levaram ao desenvolvimento de estudos pré-clínicos que elucidem o papel de fármacos com propriedades anti-inflamatórias nestes doentes. A presença de TNF- α em cistos de doentes com DRPAD suportou a aplicação de inibidores de TNF- α , como etanercept, em estudos pré-clínicos, devido ao seu efeito inibitório da formação de cistos. ⁽⁷⁶⁾ A ativação desregulada da via sinalizadora JAK-STAT, através da promoção da transcrição de interleucinas envolvidas na manutenção da inflamação renal, pode ser um potencial alvo terapêutico. ⁽⁷⁷⁾ Assim, o anti-parasitário pirimetamina, atuando como inibidor do STAT3, é capaz de impedir a formação e o crescimento cístico, da mesma forma que a inibição do STAT6 com leflunomida, um fármaco anti-reumático, reduziu significativamente a doença cística e preservou a função renal em modelos animais. ^(78, 79)

Atualmente, a investigação do papel da epigenética na expressão génica e na função proteica tem sido cada vez maior e inúmeros dados sugerem que modificadores epigenéticos, como HDAC (*histone deacetylases*), possam estar envolvidos na regulação da expressão no gene *PKD1*. Inibidores das HDAC, aprovados para o tratamento de alguns tumores malignos, poderão ter um papel farmacológico importante na diminuição da proliferação cística e na preservação da função renal nos doentes com DRPAD. ⁽⁸⁰⁾

Conclusão

Toda a pesquisa realizada nas últimas décadas relativamente à DRPAD permitiu uma melhor compreensão do seu mecanismo fisiopatológico, bem como do papel dos diversos mecanismos celulares envolvidos na iniciação e progressão do desenvolvimento dos cistos renais. Estas descobertas estimularam o desenvolvimento de estudos clínicos e pré-clínicos de fármacos que utilizam esses mesmos mecanismos como potenciais alvos terapêuticos e, cujo objetivo final, é parar a progressão da DRPAD e impedir a degradação da função renal nestes doentes.

A aprovação do Tolvaptan, a partir dos resultados promissores do estudo TEMPO3:4, foi a primeira esperança na otimização da abordagem terapêutica da DRPAD e na melhoria da qualidade de vida destes doentes. Embora os restantes estudos não tenham sido tão encorajadores, é necessário continuar a apostar na investigação clínica nesta área, apoiando a realização de estudos com um maior número de doentes, de modo a encontrar mais fármacos eficazes na redução dos cistos sem efeitos secundários deletérios. Talvez uma abordagem que valha a pena investigar seja o uso combinado de diferentes classes farmacológicas que permita a maximização dos efeitos benéficos e uma minimização dos efeitos adversos de cada fármaco, sempre com o objetivo final de melhorar o prognóstico global dos doentes com DRPAD.

Referências Bibliográficas

1. Ibraghimov-Beskrovnaya O, Bukanov N. Polycystic kidney diseases: From molecular discoveries to targeted therapeutic strategies. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2007;65(4):605-19.
2. Grantham JJ. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(14):1477-85.
3. Chapman AB. Autosomal dominant polycystic kidney disease: time for a change? *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(5):1399-407.
4. Braun WE. Advances in autosomal dominant polycystic kidney disease-2014 and beyond. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2014;81(9):545-56.
5. Masoumi A R-GB, Kelleher C, Schrier RW. Potential Pharmacological Interventions in Polycystic Kidney Disease. *Drugs*. 2007;67(17):2495-510.
6. Takiar V, Caplan MJ. Polycystic kidney disease: pathogenesis and potential therapies. *Biochimica et biophysica acta*. 2011;1812(10):1337-43.
7. LaRiviere WB, Irazabal MV, Torres VE. Novel therapeutic approaches to autosomal dominant polycystic kidney disease. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2014.
8. Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(6):2315-24.
9. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369(9569):1287-301.
10. Barua M, Cil O, Paterson AD, Wang K, He N, Dicks E, et al. Family History of Renal Disease Severity Predicts the Mutated Gene in ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(8):1833-8.
11. Braun WE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: emerging concepts of pathogenesis and new treatments. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2009;76(2):97-104.
12. Chapin HC, Caplan MJ. The cell biology of polycystic kidney disease. *The Journal of cell biology*. 2010;191(4):701-10.
13. Fedeles SV, Gallagher AR, Somlo S. Polycystin-1: a master regulator of intersecting cystic pathways. *Trends in molecular medicine*. 2014;20(5):251-60.
14. Pei Y, Watnick T. Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2010;17(2):140-52.
15. Torres VE, Harris PC. Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014;25(1):18-32.
16. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine*. 2014;371(24):2255-66.
17. Ta MH, Harris DC, Rangan GK. Role of interstitial inflammation in the pathogenesis of polycystic kidney disease. *Nephrology*. 2013;18(5):317-30.
18. Pei Y, Hwang YH, Conklin J, Sundsbak JL, Heyer CM, Chan W, et al. Imaging-Based Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014.
19. Rahbari-Oskoui F, Mittal A, Mittal P, Chapman A. Renal Relevant Radiology: Radiologic Imaging in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(2):406-15.
20. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet*. 1994;343(8901):824-7.

21. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(1):205-12.
22. Ars E, Bernis C, Fraga G, Martinez V, Martins J, Ortiz A, et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29 Suppl 4:iv95-105.
23. Chapman AB, Wei W. Imaging approaches to patients with polycystic kidney disease. *Seminars in nephrology*. 2011;31(3):237-44.
24. Reed B, McFann K, Kimberling WJ, Pei Y, Gabow PA, Christopher K, et al. Presence of De Novo Mutations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients Without Family History. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;52(6):1042-50.
25. Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(2):247-54.
26. Kasper D, Fauci A, Longo D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th Edition: McGraw-Hill Education; 2015.
27. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(3):479-86.
28. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten DA, et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney international*. 2003;64(3):1035-45.
29. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF, et al. Volume Progression in Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(20):2122-30.
30. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney international*. 2009;76(2):149-68.
31. Ramanathan G. ER, Periyasamy S., Lakkakula B. Role of RAAS Gene Polymorphisms and Hypertension-induced End-stage Renal Disease in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2014;8(4):265-77.
32. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1994;5(6):1349-54.
33. Halvorson CR, Bremmer MS, Jacobs SC. Polycystic kidney disease: inheritance, pathophysiology, prognosis, and treatment. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2010;3:69-83.
34. Masoumi A R-GB, Kelleher C, Bekheirnia MR, Schrier RW. Developments in the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008;4(2):393-407.
35. Ecker T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nature reviews Nephrology*. 2009;5(4):221-8.
36. Ecker T. Cardiovascular Complications in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Current Hypertension Reviews*. 2013;9(1):2-11.
37. Teixeira C. CAC, Almeida E.A.F. Recent trials in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Port J Nephrol Hypert*. 2014;28(3):193-200.
38. I. H. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: New Insights Into Treatment. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2013;24(2):230-4.
39. Schrier RW. Optimal care of autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Nephrology*. 2006;11(2):124-30.

40. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine*. 2014;371(24):2267-76.
41. Chapman AB, Torres VE, Perrone RD, Steinman TI, Bae KT, Miller JP, et al. The HALT polycystic kidney disease trials: design and implementation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(1):102-9.
42. Hogan MC, Norby SM. Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2010;17(3):e1-e16.
43. Martinez V, Comas J, Arcos E, Diaz JM, Muray S, Cabezuelo J, et al. Renal replacement therapy in ADPKD patients: a 25-year survey based on the Catalan registry. *BMC nephrology*. 2013;14:186.
44. Patel P, Horsfield C, Compton F, Taylor J, Koffman G, Olsburgh J. Native nephrectomy in transplant patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2011;93(5):391-5.
45. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine*. 2012;367(25):2407-18.
46. Baur BP, Meaney CJ. Review of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pharmacotherapy*. 2014;34(6):605-16.
47. Chang MY, Ong AC. New treatments for autosomal dominant polycystic kidney disease. *British journal of clinical pharmacology*. 2013;76(4):524-35.
48. Torres VE, Meijer E, Bae KT, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, et al. Rationale and design of the TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes) 3-4 Study. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(5):692-9.
49. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(10):2499-507.
50. Boertien WE, Meijer E, de Jong PE, ter Horst GJ, Renken RJ, van der Jagt EJ, et al. Short-term Effects of Tolvaptan in Individuals With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease at Various Levels of Kidney Function. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;65(6):833-41.
51. Higashihara E, Nutahara K, Tanbo M, Hara H, Miyazaki I, Kobayashi K, et al. Does increased water intake prevent disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;29(9):1710-9.
52. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, Kurahashi H, Marunouchi T, Takahashi H, et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(8):2220-7.
53. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, et al. Randomized Clinical Trial of Long-Acting Somatostatin for Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(6):1052-61.
54. Meijer E, Drenth JPH, d'Agnolo H, Casteleijn NF, de Fijter JW, Gevers TJ, et al. Rationale and Design of the DIPAK 1 Study: A Randomized Controlled Clinical Trial Assessing the Efficacy of Lanreotide to Halt Disease Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(3):446-55.
55. Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J, et al. Sirolimus and Kidney Growth in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(9):820-9.
56. Braun WE, Schold JD, Stephany BR, Spirko RA, Herts BR. Low-Dose Rapamycin (Sirolimus) Effects in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: An Open-Label Randomized Controlled Pilot Study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(5):881-8.
57. Jardine MJ, Liyanage T, Buxton E, Perkovic V. mTOR inhibition in autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the question remains open. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(2):242-4.

58. Myint TM, Rangan GK, Webster AC. Treatments to slow progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Nephrology*. 2014;19(4):217-26.
59. Sun Y, Zhou H, Yang BX. Drug discovery for polycystic kidney disease. *Acta pharmacologica Sinica*. 2011;32(6):805-16.
60. Irazabal M. V. TVE. Experimental Therapies and Ongoing Clinical Trials to Slow Progression of ADPKD. *Current Hypertension Reviews*. 2013;9(1):44-59.
61. Leuenroth SJ, Bencivenga N, Chahboune H, Hyder F, Crews CM. Triptolide reduces cyst formation in a neonatal to adult transition Pkd1 model of ADPKD. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(7):2187-94.
62. Gattone VH, Chen NX, Sinderson RM, Seifert MF, Duan D, Martin D, et al. Calcimimetic Inhibits Late-Stage Cyst Growth in ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(7):1527-32.
63. Wang X, Harris PC, Somlo S, Batlle D, Torres VE. Effect of calcium-sensing receptor activation in models of autosomal recessive or dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(2):526-34.
64. Li H, Sheppard D. Therapeutic Potential of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Inhibitors in Polycystic Kidney Disease. *BioDrugs*. 2009;23(4):203-16.
65. Sweeney WE, von Vigier RO, Frost P, Avner ED. Src Inhibition Ameliorates Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2008;19(7):1331-41.
66. Yamaguchi T, Reif GA, Calvet JP, Wallace DP. Sorafenib inhibits cAMP-dependent ERK activation, cell proliferation, and in vitro cyst growth of human ADPKD cyst epithelial cells. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. 2010;299(5):F944-F51.
67. Calvet JP. MEK inhibition holds promise for polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(6):1498-500.
68. Omori S, Hida M, Fujita H, Takahashi H, Tanimura S, Kohno M, et al. Extracellular signal-regulated kinase inhibition slows disease progression in mice with polycystic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(6):1604-14.
69. Takiar V, Nishio S, Seo-Mayer P, King JD, Li H, Zhang L, et al. Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(6):2462-7.
70. Leonhard WN, van der Wal A, Novalic Z, Kunnen SJ, Gansevoort RT, Breuning MH, et al. Curcumin inhibits cystogenesis by simultaneous interference of multiple signaling pathways: in vivo evidence from a Pkd1-deletion model. *2011-05-01 00:00:00. F1193-F202 p*.
71. Torres VE, Sweeney WE, Jr., Wang X, Qian Q, Harris PC, Frost P, et al. EGF receptor tyrosine kinase inhibition attenuates the development of PKD in Han:SPRD rats. *Kidney international*. 2003;64(5):1573-9.
72. Torres VE, Sweeney WE, Jr., Wang X, Qian Q, Harris PC, Frost P, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition is not protective in PCK rats. *Kidney international*. 2004;66(5):1766-73.
73. Ibraghimov-Beskrovnya O. Targeting Dysregulated Cell Cycle and Apoptosis for Polycystic Kidney Disease Therapy. *Cell Cycle*. 2007;6(7):776-9.
74. Natoli TA, Smith LA, Rogers KA, Wang B, Komarnitsky S, Budman Y, et al. Inhibition of glucosylceramide accumulation results in effective blockade of polycystic kidney disease in mouse models. *Nature medicine*. 2010;16(7):788-92.
75. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, Wang W, Gitomer B, Strain JD, et al. Effect of Pravastatin on Total Kidney Volume, Left Ventricular Mass Index, and Microalbuminuria in Pediatric Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(5):889-96.

76. Li X, Magenheimer BS, Xia S, Johnson T, Wallace DP, Calvet JP, et al. A Tumor Necrosis Factor-Alpha-Mediated Pathway Promoting Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Nature Medicine*. 2008;14(8):863-8.
77. Bhunia AK, Piontek K, Boletta A, Liu L, Qian F, Xu PN, et al. PKD1 induces p21(waf1) and regulation of the cell cycle via direct activation of the JAK-STAT signaling pathway in a process requiring PKD2. *Cell*. 2002;109(2):157-68.
78. Takakura A, Nelson EA, Haque N, Humphreys BD, Zandi-Nejad K, Frank DA, et al. Pyrimethamine inhibits adult polycystic kidney disease by modulating STAT signaling pathways. *Human Molecular Genetics*. 2011;20(21):4143-54.
79. Olsan EE, Mukherjee S, Wulkersdorfer B, Shillingford JM, Giovannone AJ, Todorov G, et al. Signal transducer and activator of transcription-6 (STAT6) inhibition suppresses renal cyst growth in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(44):18067-72.
80. Li X. Epigenetics and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Biochimica et biophysica acta*. 2011;1812(10):1213-8.